

Autologe Stammzelltransplantation bei Systemischer Sklerose (Sklerodermie)

PD Dr. Jörg Henes; Universitätsklinik Tübingen; Medizinische Klinik II
(Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie; Immunologie, Pulmologie)



Einführung

Erste Beschreibung 1753 durch den Hautarzt (Hautarzt, Neapel)
1761; Neapel)

Er beschrieb ein 17jähriges Mädchen:

„Ihr Erscheinen war furchteinflößend

Gesichts war so fest wie eine Maske

Der Mund war ein zerkürrtes, ge-

unbewegliches Loch welches die

Rest des Körpers war auf gleiche

Behandlung: Aderlass, warme Milch, Da-

für 11 Monate stationär!

Ergebnis: Dtl. Verbesserung der Haut! A-

Quecksilbervergiftung



Systemische Sklerose (SSc) - nicht Sklerodermie!



Manifestationen – Haut

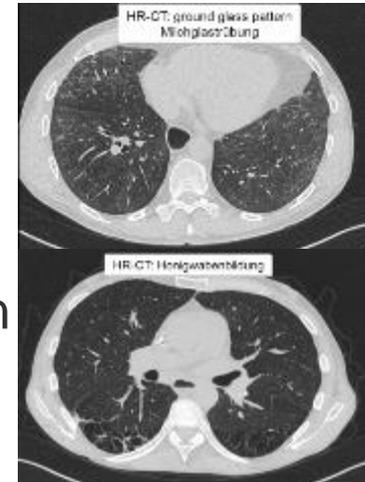
- Mikrostomie mit schmalem Lippenrot, reduzierte Mundöffnung
- Zungenbandverdickung
- Amimie
- Hautsklerose
- Digitale Ulcera
- Teleangiektasien
- Calcinosis Cutis





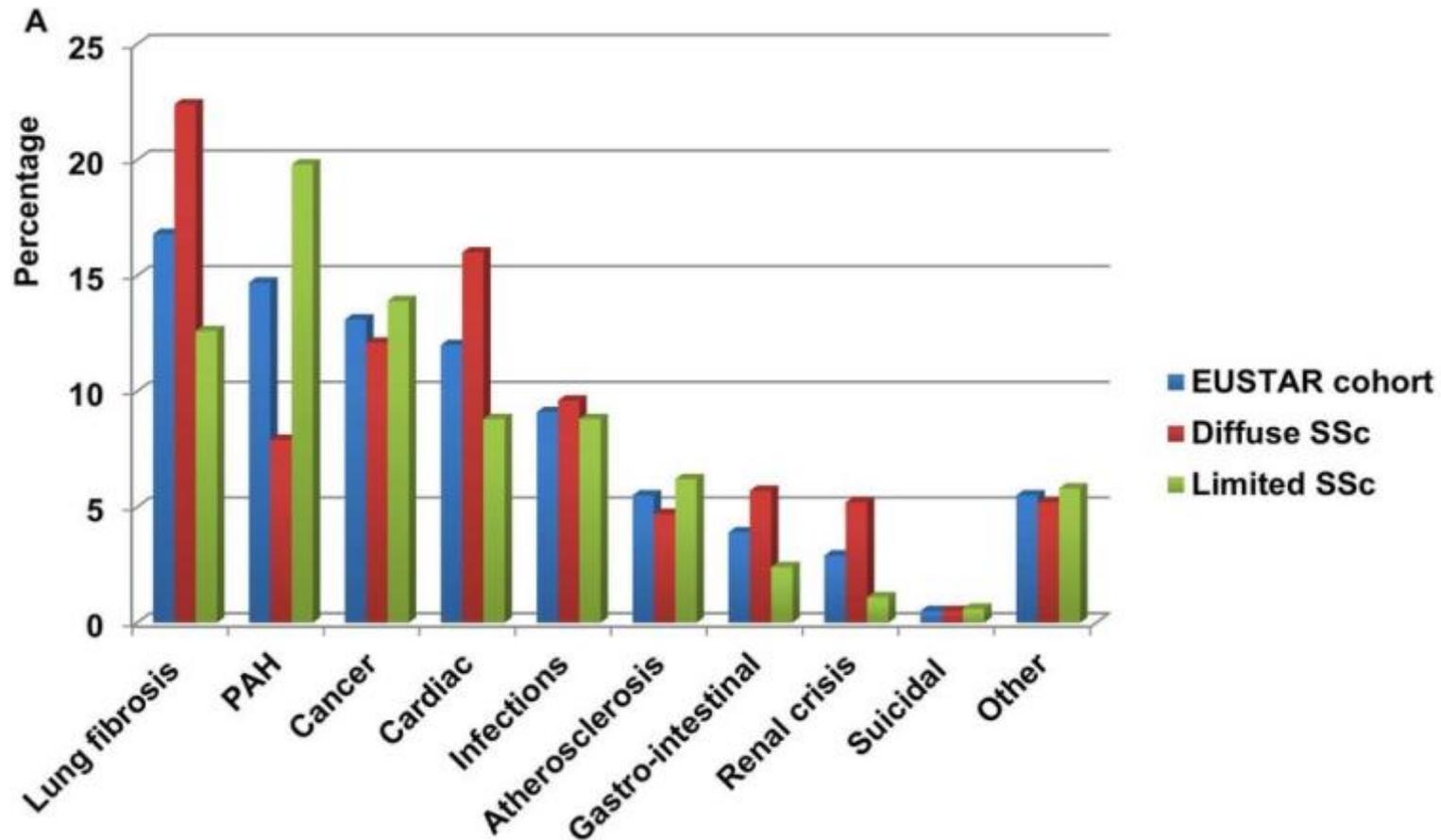
Manifestationen – Lunge – GI - Niere

- Bei den meisten Patienten findet sich eine interstitielle Lungenerkrankung –
 - Alveolitis im floriden Stadium → Lungenfibrose
 - Ausdehnung und Dynamik entscheidend für Überleben
- GI: Ösophagusmotilitätsstörung am häufigsten mit Reflux
 - Blutungsgefahr bei Ektasien; Erosionen
 - Passagestörungen mit Obstipation
 - Bakterielle Fehlbesiedelung mit Diarrhoen und Stuhlinkontinenz
- Niere: seltene Manifestation (ca. 5%)
 - Hohe Mortalität der renalen Krise
 - Hypertonie und Proteinurie
 - rasche Verschlechterung der Funktion



SSc - Mortalität

- Daten aus dem EUSTAR Register 2017

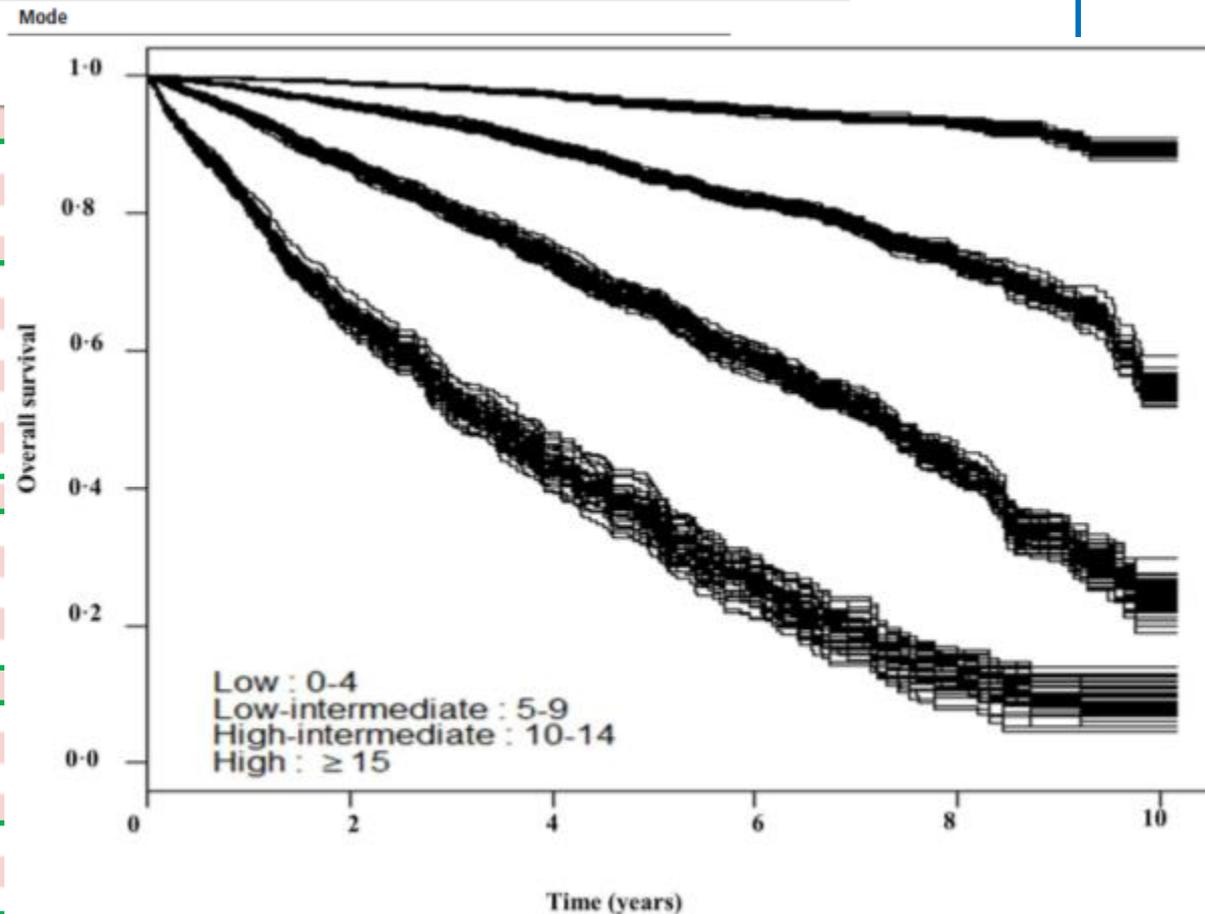


Elhai; EUSTAR. ARD AUG 2017

3-Jahres Überleben gesamte SSc-Kohorte: 89.3%

Table 3 Predictors of low survival in the multiple variable model

Mode
Age, year
50–65
>65
Male sex
Diffuse cutaneous disease
>5 years disease duration
Progressive digital vasculopathy*
Oesophageal or gastric disease manifestations
Intestinal involvement
Systemic hypertension
Scleroderma renal crisis
Palpitations
Prominent dyspnoea
Digital ulcers
Joint synovitis
Contracture
Tendon friction rub
Muscle weakness
Elevated C reactive protein
Elevated creatine kinase
Proteinuria
Left ventricular ejection fraction <50%
Pulmonary arterial hypertension*†
Interstitial lung disease
Carbon monoxide diffusion capacity <60% predicted
Forced vital capacity <70% predicted



Disease activity score =3	0.85 (0.63 to 1.14)	0.28	-	-	-
Antinuclear antibodies	1.04 (0.76 to 1.45)	0.79	-	-	-
Anti-Scl70 antibodies	0.98 (0.83 to 1.16)	0.8	-	-	-

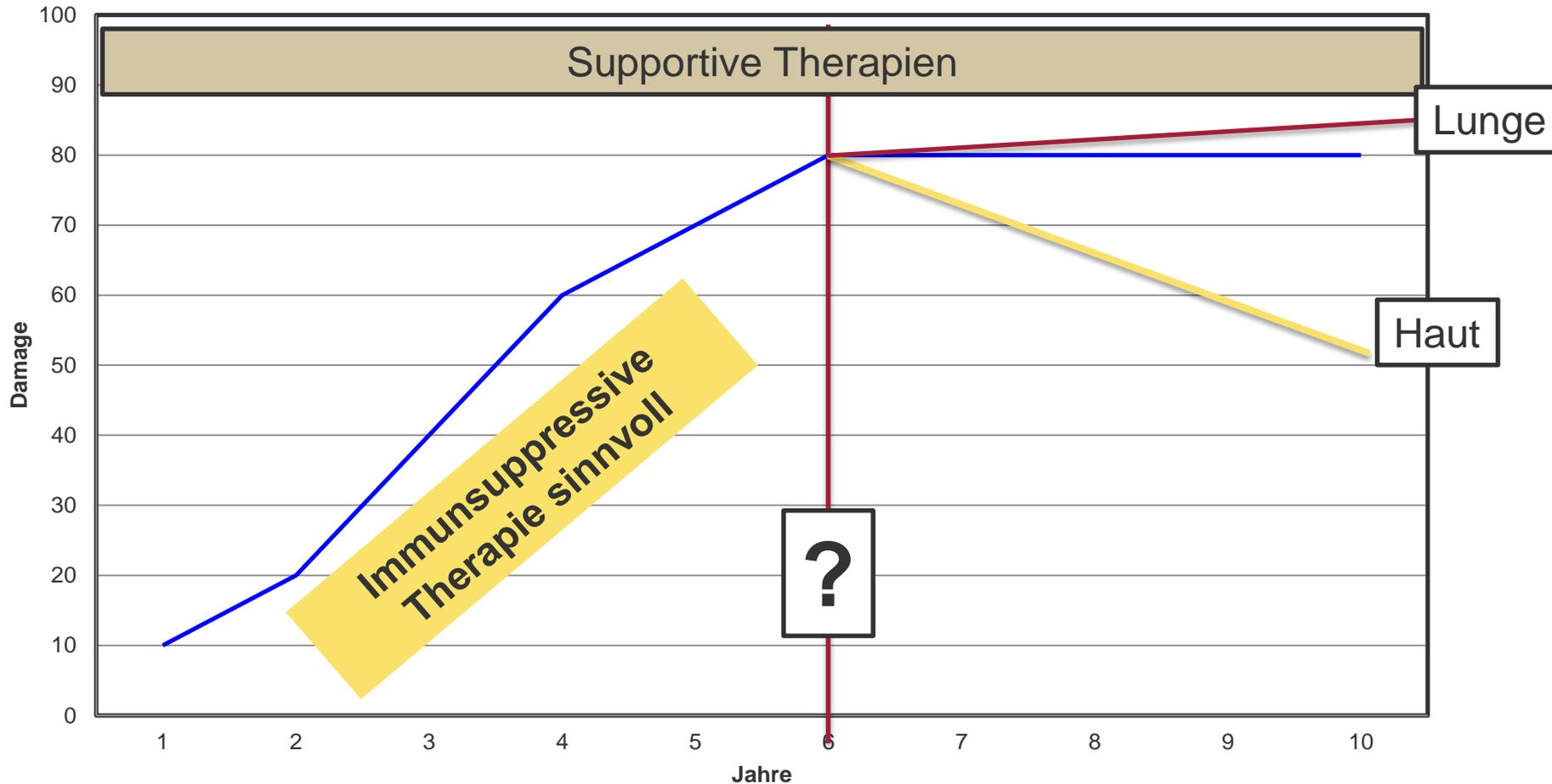
Elhai; EUSTAR. ARD
AUG 2017



Wann und wie Immunsuppression?



SSc - Verlauf





Immunsuppression – derzeitiger Stand

- Bei Haut und Gelenkbeschwerden:
 - Methotrexat mittel der Wahl
 - Mycophenolatmofetil, einige offene Studien; Versuch in manchen Fällen wert
- Bei Alveolitis/Lungemanifestation und raschem Hautprogress:
 - Cyclophosphamid und MMF gleichwertig (nur CYC zugelassen)
 - Erhaltungstherapie mit MTX oder MMF
- Kortison: Nur sehr selten indiziert; hilft bei Arthritis/Tendinitis
 - Cave: Gefahr der Nierenverschlechterung

Progress → autologe Stammzelltransplantation



Burt RK et al. Lancet 2011: ASSIST Studie

Erste prospektive und randomisierte open-label Studie. Monozentrisch in Chicago

- Primärer Endpunkt: Verbesserung zu Monat 12
 - Verbesserung definiert als:

Switch zu aSCT möglich Monat 12



Burt RK et al. Lancet 2011: ASSIST Studie

Ergebnisse:

- 19 Patienten eingeschlossen
- Alle 10 Patienten im Transplantarm verbessert
- Keiner im Kontrollarm
- 8/9 im Kontrollarm zeigten Progression
- 7 switch Transplant, alle mit Ansprechen
- Studie vorzeitig beendet wegen Überlegenheit der Transplantation
- 11 Patienten zeigten persistierendes Ansprechen über 2 Jahre
- Keine Todesfälle, keine schweren NW!?



ASTIS Trial (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma)

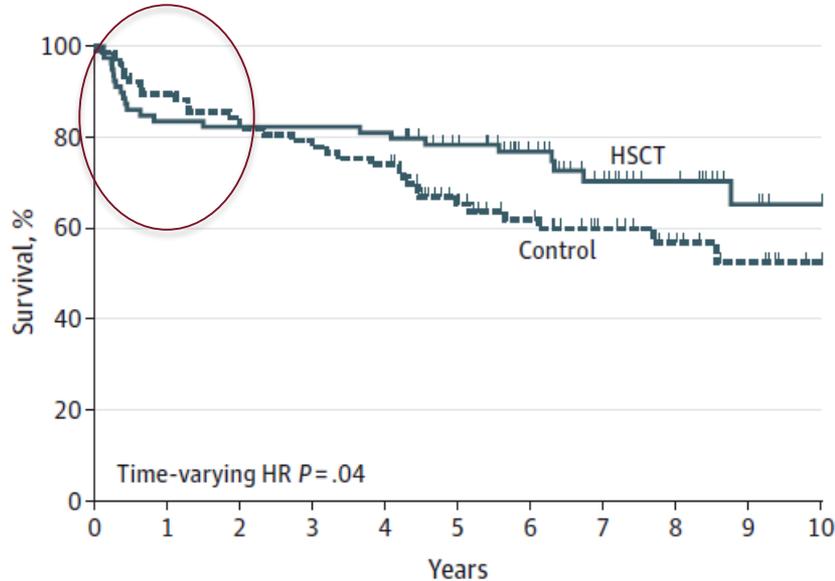
- **Europäische, offene, randomisierte, prospektive, multizentrische Phase III Studie**

Primärer Endpunkt: Event-free survival (Zeit von Randomisierung bis Tod oder persistierendes Organversagen)

ASTIS – Ergebnisse

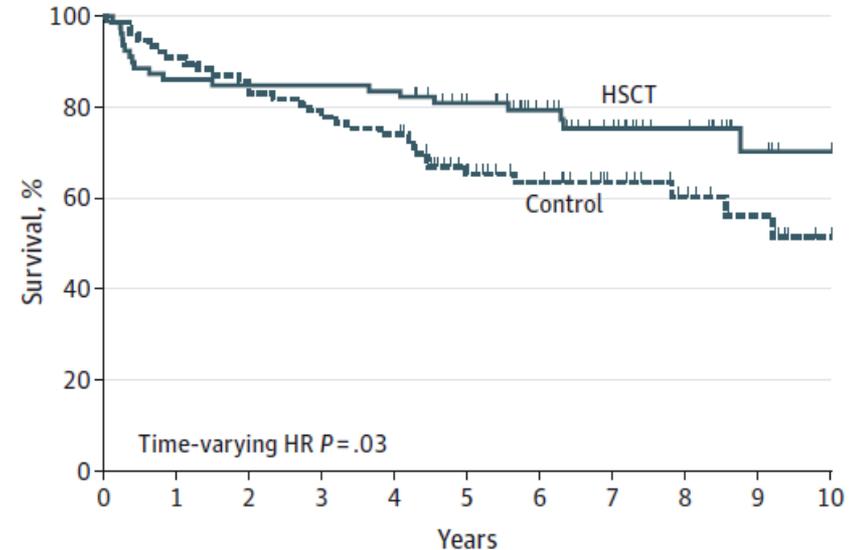
Figure 2. Event-Free and Overall Survival During 10-Year Follow-up

A Event-free survival



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT		79	66	65	65	64	53	41	29	21	13	10
Control		77	69	63	60	57	40	33	23	17	11	6

B Overall survival



No. at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HSCT		79	68	67	67	66	55	43	32	23	14	11
Control		77	70	64	60	57	40	34	25	18	12	6



ASTIS – Ergebnisse

Table 2. Treatment Responses in Clinical Outcome Variables, Change in the Area Under the Time Response Curve From Baseline to 2 Years' Follow-up

Variable	AUC, Mean (SD)		Difference (95% CI)	P Value
	HSCT Group (n = 67) ^a	Control Group (n = 64) ^a		
Weight, kg	-0.7 (9.5)	-0.8 (9.6)	-0.2 (-3.5 to 3.1)	.91
Modified Rodnan skin score	-19.9 (10.2)	-8.8 (12.0)	11.1 (7.3 to 15.0)	<.001
Creatinine clearance, mL/min ^b	-12.1 (29.7)	-1.2 (24.1)	10.9 (1.5 to 20.3)	.02
LVEF, % by cardiac echocardiography	-2.2 (14.7)	-1.9 (13.8)	0.3 (-4.7 to 5.2)	.91
Forced vital capacity, % predicted	6.3 (18.3)	-2.8 (17.2)	-9.1 (-14.7 to -2.5)	.004
Total lung capacity, % predicted	5.1 (17.5)	-1.3 (13.9)	-6.4 (-11.9 to -0.9)	.02
Residual volume, % predicted	-4.8 (33.7)	-2.1 (26.9)	2.7 (-7.9 to 13.2)	.62
DLCO, % predicted	-4.7 (13.7)	-4.1 (17.6)	0.6 (-4.9 to 6.0)	.84
HAQ-DI	-0.58 (1.14)	-0.19 (0.79)	0.39 (0.51 to 0.73)	.02
SF-36 score				
Physical component	10.1 (15.8)	4.0 (11.2)	-6.1 (-10.9 to -1.4)	.01
Mental component	3.1 (16.0)	3.4 (17.1)	0.3 (-5.41 to 6.07)	.91
EQ-5D				
Index-based utility score	0.31 (0.50)	0.03 (0.44)	-0.29 (-0.45 to -0.12)	<.001
VAS score	16.9 (44.5)	10.2 (39.7)	-6.7 (-21.33 to 7.87)	.36



ASTIS – Todesfälle

	aSCT (n=79)	CYC (n=77)
Tod gesamt	19 (24%)	30 (39%)
Therapieassoziiert (TRM)	8 (10.1%)	0
Tod durch Progression	9 (11.4%)	19 (25%)
Tod/Malignom	1 (0.1)	5 (6.5%)
Tod/Kardiovaskulär	1 (0.1%)	4 (5.2)

2. Randomisierte Studie

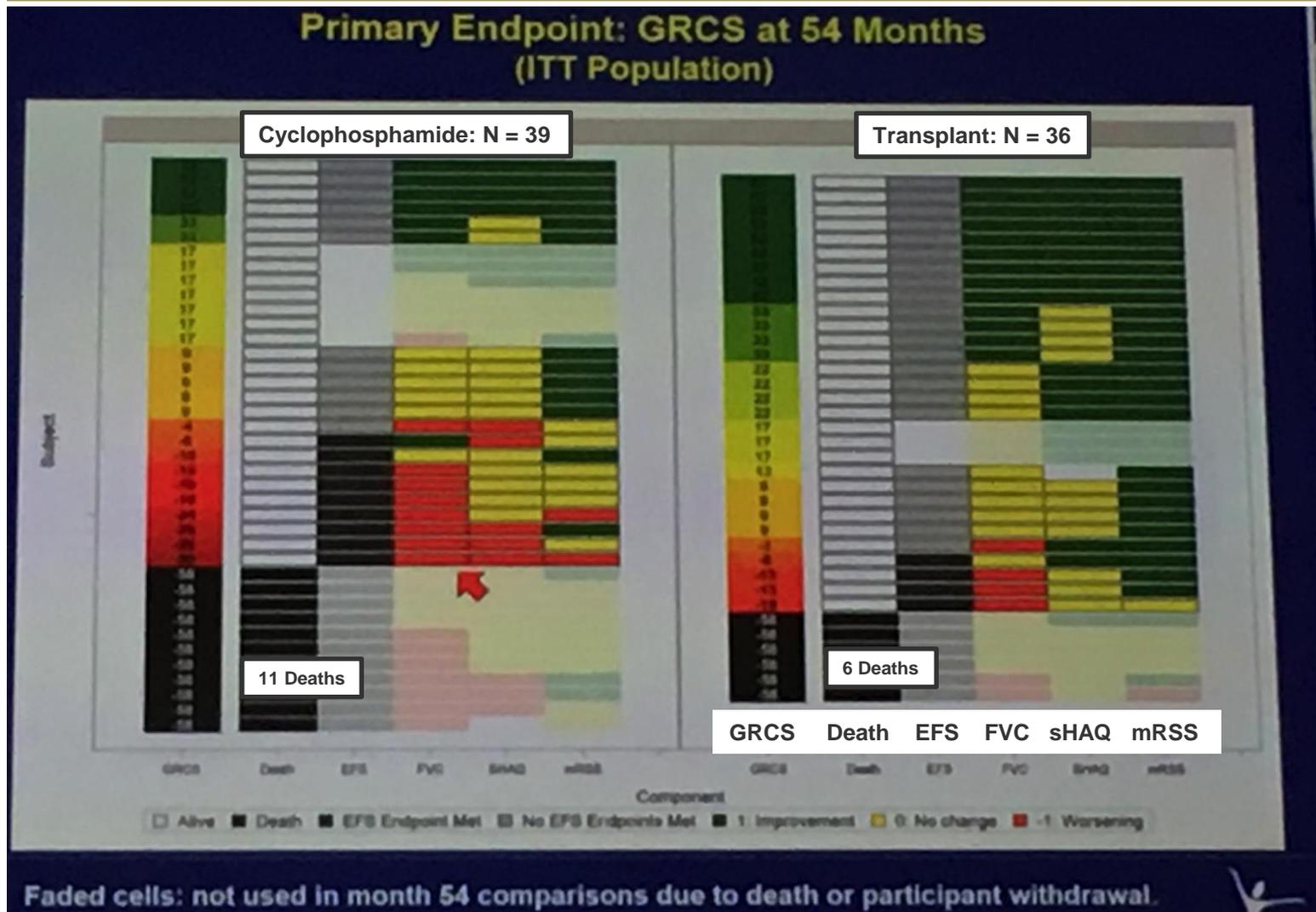
ASTIS zeigt dtl. Überlegenheit gegenüber CYC Stoßtherapie bei erhöhter Mortalität während erster Monate



Late Breaking Abstract ACR 2016

- SCOT Studie: Scleroderma Cyclophosphimide or Transplant
- Amerikanische Multizenter Studie

Primärer Endpunkt: Event-free survival (Zeit von Randomisierung bis Tod oder persistierendes Organversagen)

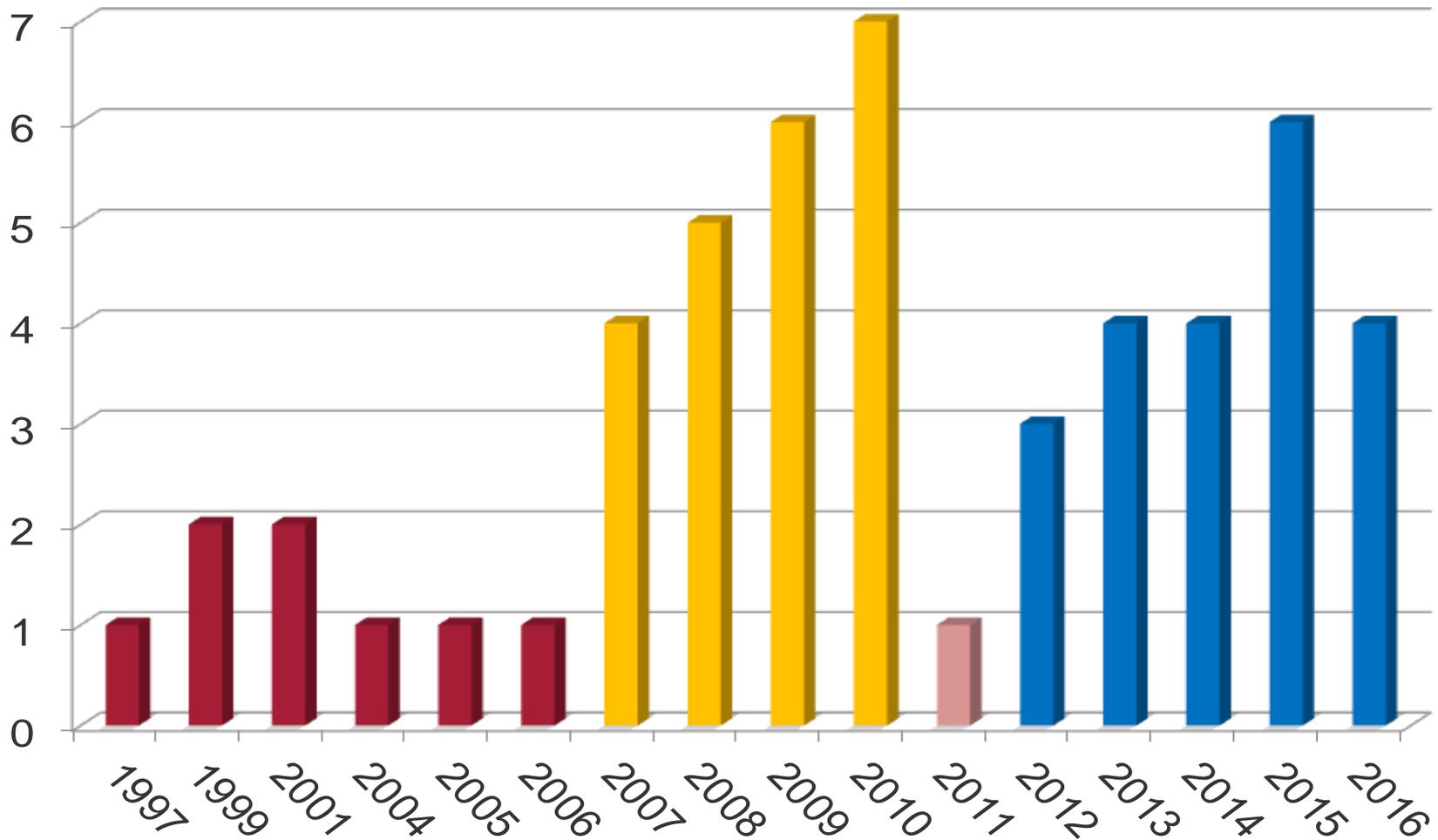


3. Prospektive, randomisierte Studie mit Überlegenheit der aSCT bei SSc



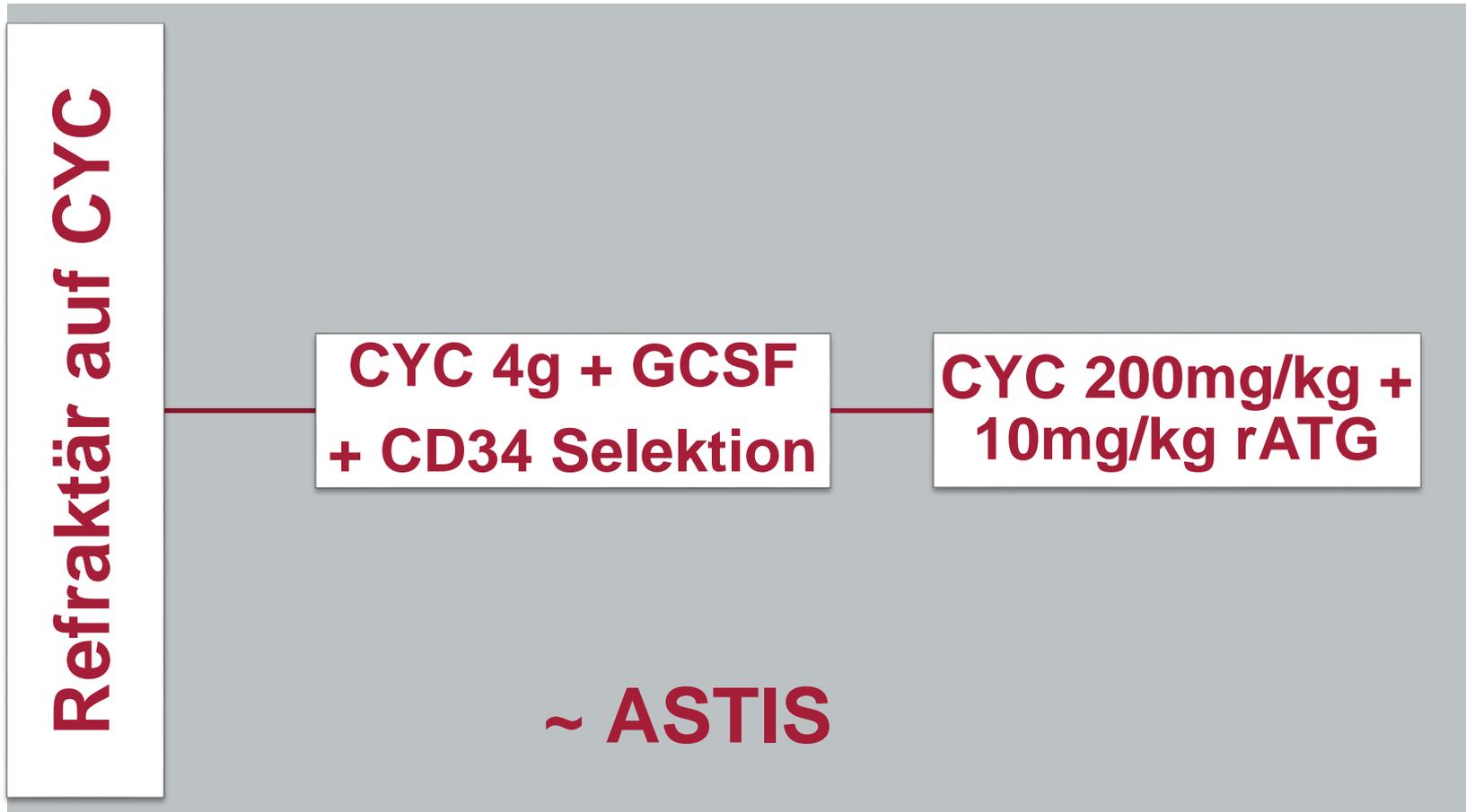
Tübinger Erfahrungen

Seit 1997 55 SSc Patienten transplantiert





Tübinger Protokoll bis 2010 für die Patienten außerhalb ASTIS



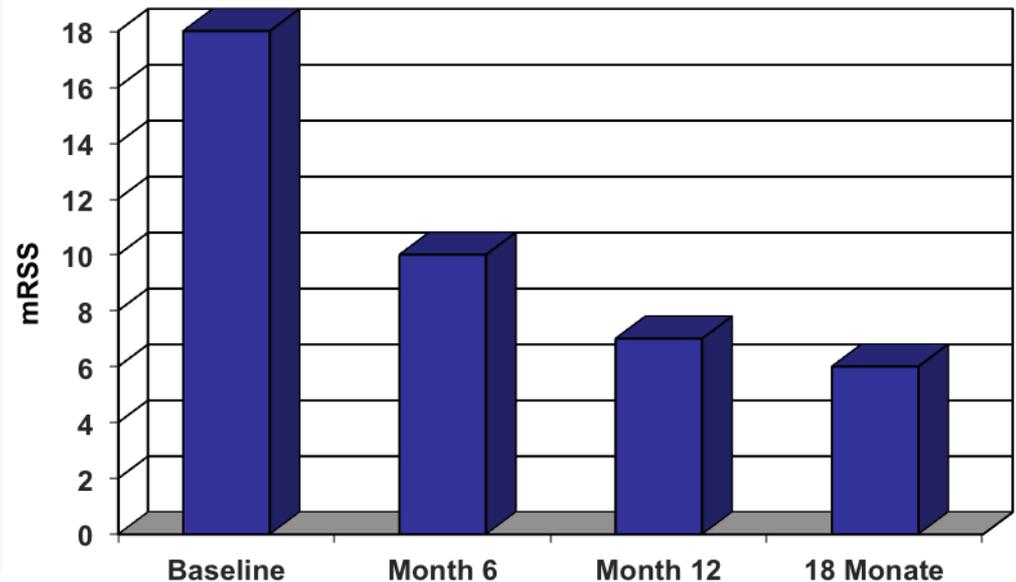
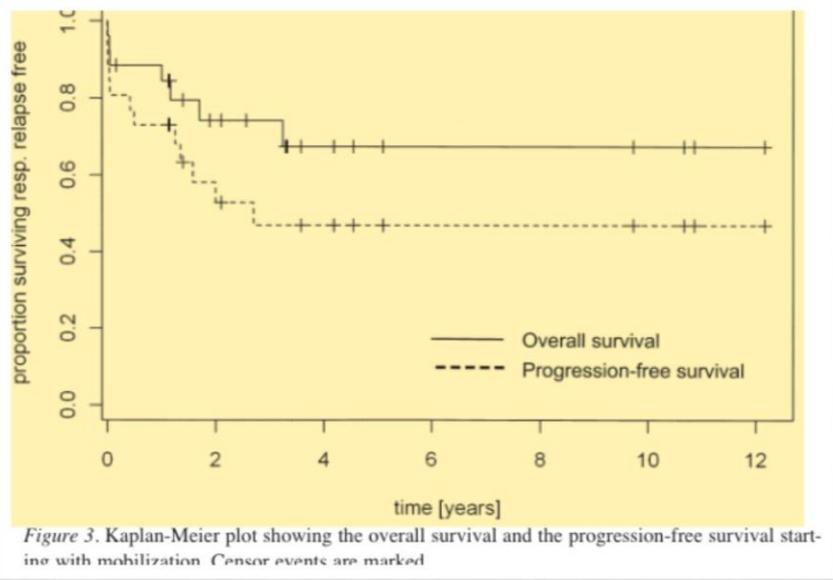


Tübinger Erfahrungen

Ergebnisse

26 Patienten mit > 1 Jahr follow up

- 4.4 Jahre mittlere Nachbeobachtung
- Ansprechen: Reduktion >25% mRSS: 91%
- Progressionsfreies Überleben: 53%;
- Overall survival: 74%





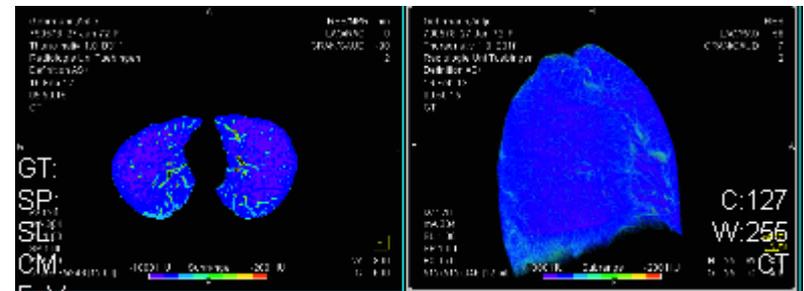
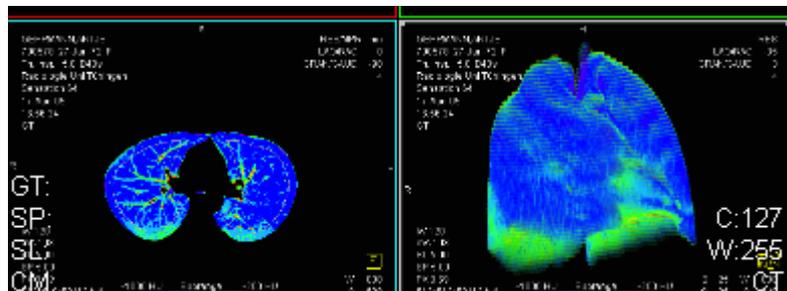
Tübinger Erfahrungen

Verbesserung der Fibrose/Alveolitis im CT

TX 2009



2012





Tübinger Erfahrungen

Nebenwirkung/Todesfälle

Kein Patient verstarb in den ersten 100 Tagen nach aSCT

→ Transplant assoziierte Mortalität: 0%

3 Patienten verstarben während oder kurz nach der Mobilisierung

→ Therapie assoziierte Mortalität: 11%

- 7 Rezidive: 5 der Patienten waren Männer (Relapse M:W 62.5% vs. 11.1%).

- 7 verstarben während Follow up:

4 x respiratorisches Versagen

**Effektive Therapie aber durchaus Platz für
Verbesserung!**

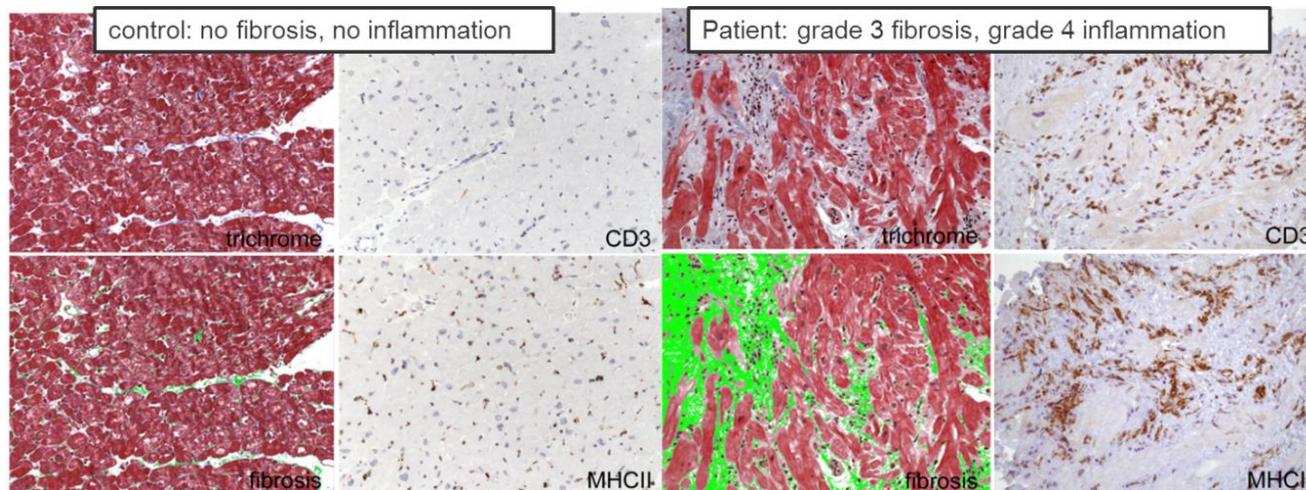
Tübinger Erfahrungen – kardiale Manifestation

Mueller K, Henes J et al. Clinical and Histopathological Features of Patients with Systemic Sclerosis Undergoing Endomyocardial Biopsy

25 Patienten mit Myokard Biopsie 2007 – 2010

• **Primärer Endpunkt:** cardiovascular death, Arrhythmie (adäquate ICD Therapie) oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

• **Biopsie** aus Septum des rechten Ventrikels





Tübinger Erfahrungen – kardiale Manifestation

Mueller K, Henes J et al. Clinical and Histopathological Features of Patients with Systemic Sclerosis Undergoing Endomyocardial Biopsy

Ergebnisse:

- Kardiale Fibrose wurde bei allen Patienten (**100%**) gefunden mit einer variablen prozentualen Ausdehnung von 8% - 32%
- Kardiale Entzündung:
- Während follow up (22.5 Monate) trat bei sieben (28%) Patienten der primären Endpunkt ein



**Die Rate an kardialen Events ist hoch
Höhere Grade an Entzündung und/oder Fibrose gehen mit höherer
Event Rate einher**



Tübinger Erfahrungen – kardiale Manifestation

Cyclophosphamid ist kardiotoxisch; gerade bei Hochdosisregimen

→ Kleine Pilotstudie:

6 Patienten wurden erfolgreich mit dem CYC/Thiotepa Regime in Tübingen transplantiert

TABLE 2 mRSS, median total lung volume and MLD at baseline, 6 and 12 months

	T0	T6	T12	P-value
mRSS	26.5	18	17.5	0.028
Total lung volume, ml	3356	NA	4535	0.043
MLD, HU	-685	NA	-750	0.046
FVC, % predicted	55	73.6	84.1	0.69
DLCO, % predicted	64.4	65	62.1	0.35

Therapiealternative bei kardialer Beteiligung

Henes et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(5):919-22



Aktuelles Tübinger Protokoll

Hochdosis-Chemotherapie und autologe Retransfusion CD34-selektionierter peripherer Blutstammzellen bei progressiver systemischer Sklerose

Modifikation nach Manifestation AST-MOMA

Ziel: Verbesserung des Gesamtüberlebens
Ermöglichen einer aSCT auch bei kardialer Beteiligung



AST-MOMA - Indikation

Ungünstige Prognosefaktoren für den Krankheitsverlauf:

- Progressiv-systemische Form mit diffusem Hautbefall
- Alter < 40 Jahre bei EM
- Männliches Geschlecht
- Nachweis von Scl70-Antikörpern
- Hohe Entzündungszeichen (BSG > 30mm/h/CRP >1mg/dl)
- Kardiale Beteiligung
- Pulmonal-arterielle Hypertonie
- Nierenbeteiligung

Indikation: Patienten mit >2 Risikofaktoren und Progress trotz adäquater Cyclophosphamid-Therapie



AST MOMA – Ein/Ausschlusskriterien

Einschluss (Auswahl)

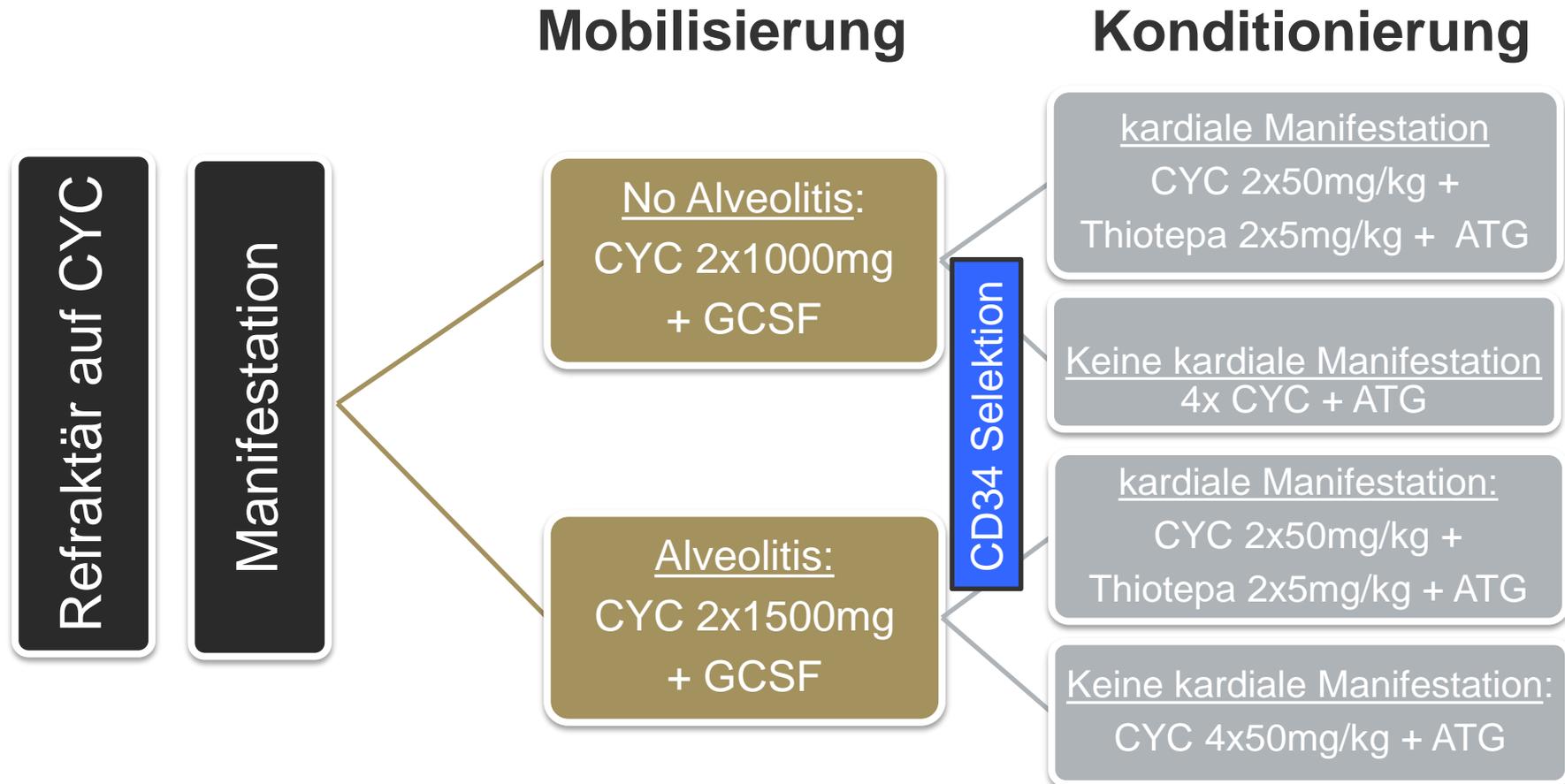
- Alter 18 – 65 Jahre
- Krankheitsdauer ≤ 6 Jahre
- Limitierte oder diffus kutane Verlaufsform mit Organmanifestation an Lunge/Herz oder Niere
- Progredienter Verlauf innerhalb von 6 Monaten trotz adäquater Cyclophosphamid Vortherapie
- Progress definiert als
 - Haut: Zunahme des mRSS $> 25\%$
 - Lunge: Verschlechterung der Lungenfunktion um $> 15\%$ in der DLCO und/oder $> 10\%$ in der FVC und/oder Zunahme der Fibrose im HRCT
 - Herz: Verschlechterung der LV Funktion um $> 10\%$

Ausschluss (Auswahl):

- Schwere Begleiterkrankungen
 - EF $< 30\%$ im Echo und/oder PAH mit papSys $> 50\text{mmHg}$
 - FVC $< 50\%$ der Norm oder CO-Diffusionskapazität SB $< 40\%$
 - Fortgesetzter Nikotinkonsum
-



Aktuelle AST MOMA Studie Tübingen



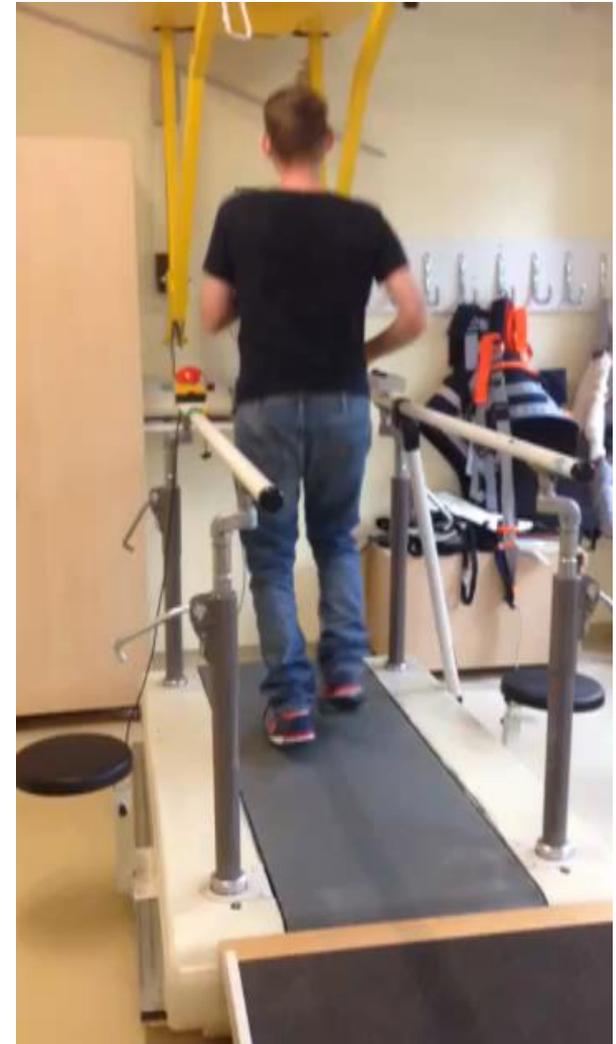


Fall: Erster Patient in AST MOMA:

Männlich, 34 Jahre Krankheitsdauer: 4 Jahre
Scl 70-AK pos., Lungenfibrose,
Keine Herzbeteiligung
mRSS: 45
An Rollstuhl gebunden
Transplantation 09/2012



22/44 Patienten rekrutiert → Noch Platz!





Zusammenfassung

SSc ist eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung

3 RCT haben gezeigt:

- aSCT bei SSc ist effektiv und der CYC Therapie

überlegen

- Aktuell stehen

progressiv

- Therapieerfolg

- Senkung

Reduktion

Danke!

Kontakt:

PD Dr. Jörg Henes

Universitätsklinikum Tübingen

Telefon: +49 7071 29-82712

Telefax: +49 7071 29-2763

Joerg.henes@med.uni-tuebingen.de

e bei

kt

ktion oder